

У.Д.К.615.03

БИОХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ДЕЙСТВИЕ ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКОГО ЭФФЕКТА ПОЛИСАХАРИДОВ ШЕЛКОВИЦЫ

Маликова Гулчехра Юлдашевна¹—кандидат биологических наук,
gulchexramalikova.70@gmail.com

Жураева Азиза Абдуназаровна¹—кандидат биологических наук,
gradatsiya8@mail.ru

Ташкентский фармацевтический институт

г.Ташкент, Узбекистан

Аннотация

Сахарный диабет это группа нарушений обмена веществ метаболизма углеводов, характеризующаяся высокими уровнями глюкозы в крови (гипергликемия) и, обычно, следующий из-за недостаточного производства гормонального инсулина (диабет 1 типа) или неэффективный ответ клеток к инсулину (диабет 2 типа). Скрывавшийся поджелудочной железой, инсулин требуется для транспортирования глюкозы крови (сахар) в клетки. Диабет-важный фактор риска для сердечно-сосудистых заболеваний, а также главная причина взрослой слепоты.

В поисках новых возможностей лечения сахарного диабета врачи обращаются к методам народной медицины. Анализ данных литературы показал, что в разных странах с давних времён предпринимались попытки эмпирического использования лекарственных растений в качестве противодиабетических средств.

Применение антидиабетических пероральных препаратов удается у части больных нормализовать уровень сахара в крови. Поэтому создание лекарственных препаратов, нормализующих метаболические процессы при сахарном диабете, является важной задачей. Совместными усилиями ряда научных групп Ташкентского Фармацевтического института изучен гипогликемический эффект шелковицы. Для внедрения в медицину данного растения стала актуальной задача изучения углеводного обмена.

Установлено что полисахариды выделенные из листьев шелковицы белой обладают гипогликемической активностью и оказывают максимальный гипогликемический эффект порядка 30% на моделях алиментарной гипергликемии и аллоксанового диабета. Изучено снижение уровня сахара в крови у крыс в диабете и количество некоторых метаболитов при анализе. А также после забора крови для

установления количества сахара в крови крыс декапитировали и провели исследование активности фермента. Согласно результатам исследования установлено, что листья шелковицы обладает гипогликемической активностью и может быть использован в качестве антидиабетического средства для диабета II типа.

Ключевые слова: гипергликемия, диабет, инсулинподобный, аллоксан, диафрагма, мышца.

Abstract

The use of antidiabetic oral drugs in some patients is able to normalize blood sugar levels. Therefore, the creation of drugs that normalize metabolic processes in diabetes mellitus is an important task. Through the joint efforts of a number of scientific groups of the Tashkent Pharmaceutical Institute, the hypoglycemic effect of mulberry has been studied. For the introduction of this plant into medicine, the task of studying carbohydrate metabolism has become urgent.

It was found that polysaccharides isolated from white mulberry leaves have hypoglycemic activity and have a maximum hypoglycemic effect of about 30% in models of alimentary hyperglycemia and alloxan diabetes. The decrease in blood sugar level in diabetic rats and the amount of some metabolites in the analysis were studied. And also after taking blood to establish the amount of sugar in the blood, the rats were decapitated and the enzyme activity was studied. According to the results of the study, it was found that the leaves of the alkali have hypoglycemic activity and can be used as an antidiabetic agent for type II diabetes.

Key words: hyperglycemia, diabetes, insulinlike, alloxan, diaphragm, muscle.

Введение

Сахарный диабет является следствием нарушения инсулиновой регуляций ряда клеток организма. Сахарный диабет – распространенная болезнь, занимает третье место среди причин смертности после сердечно-сосудистых заболеваний и рака. Диабетом II типа заболевают в зрелом возрасте, обычно после 40 лет. Он развивается постепенно, симптомы выражены умеренно, острые осложнения редки. Сахарный диабет вследствие высокой распространенности, ранней инвалидизации и уменьшения продолжительности жизни больных является одной из важнейших медико-социальных проблем. Изучение механизмов инсулиновой регуляции, этиологии и патогенеза сахарного диабета, поиски новых методов лечения проводятся в мире очень широко и интенсивно. В последнее время главные задачи исследований – переход от диагностики диабета к его предсказанию, от лечения к предупреждению. Проблема поиска лекарственных растений с гипогликемическим действием, нормализующих метаболические процессы при сахарном диабете для практической медицины остается актуальной.

На сегодняшний день для лечения сахарного диабета в основном используют перорально препараты производные сульфанилмочевины.

Однако, из-за наличия побочных эффектов в виде ретино- и нефропатии при длительном их использовании и в некоторых случаях – прямой токсичности они имеют ограниченное применение. Изложенное говорит о необходимости поиска новых, лишенных побочных эффектов средств для лечения сахарного диабета. Изучены методы выделения полисахаридов из листьев шелковицы и физико-химические свойства в том числе и биологическая активность на моделях экспериментальной гипергликемии.

Цель: Изучение эффекта гипогликемического действия шелковицы, путем выявления механизмов действия биохимических процессов углеводного обмена и на основании этого создание действующего антидиабетического средства.

Материалы и методы

Для выяснения характера изменения метаболизма углеводов были проведены исследования у интактных животных в норме и на фоне патологии углеводного обмена с введением аллоксана. Гипогликемическое действие экстракта изучали на 30 лабораторных крысах обоего пола $m=140-160$ г. Животные разделили на 3 группы по десять в каждой. Экспериментальную гипергликемию вызвали одиноким путём внутрибрюшного введения физиологического раствора аллоксан гидрата 17мг/100гр на массу тела.

Результаты и обсуждение

Установлено что полисахариды выделенные из листьев шелковицы белой облают гипогликемической активностью и оказывают максимальный гипогликемический эффект порядка 30%-35% на моделях алиментарной гипергликемии и аллоксанового диабета.

Были проведены исследования химического состава и биологической активности полисахридов трёх видов растения род *Morus*. Ранее, выявленный нами сахароснижающий эффект полисахаридов шелковицы на моделях алиментарной гипергликемии и аллоксанового диабета связывали с подавлением новообразования глюкозы в печени в результате ингибирования препаратом процесса глюконеогенеза. Это предположение, однако, не исключает возможности стимуляции гликолиза в тканях или накопления гликогена в печени. Проведение этих исследований, несомненно, будет способствовать выяснению особенностей механизма гипогликемического действия полисахарида. В серии экспериментов было установлено, что снижение уровня глюкозы крови у аллоксандиабетических крыс под

действием препарата, введённого перорально в дозе 500-5000 мг/кг, сопровождается достоверным увеличением гликогена в печени и мышцах (таблица 1)

Таблица 1

Гликемические показатели у аллоксандиабетических
крыс после семикратного введения полисахарида
шелковицы (n=12)

№	Показатели	Ед. измерения	Варианты групп		Достоверность Р
1.	Глюкоза крови	ммоль/л	21,45±0,77	12,15±0,43	< 0,001
2.	Гликоген в печени	мг %	237,04±9,72	1451,0±21,62	< 0,001
3.	Гликоген в мышцах	мг %	92,17±1,63	200,32±4,69	< 0,001
4.	Активность гексокиназы в печени	МЕ	29,00±0,71	39,20±1,29	< 0,001
5.	Активность гексокиназы в мышцах	МЕ	12,16±0,32	17,44±0,49	< 0,001

Как видно из цифровых данных таблицы, длительные скормливание животных препаратом из шелковицы привело к достоверному повышению содержания гликогена в печени и мышцах аллоксандиабетических крыс.

Известно, что метаболизм глюкозы проходит через гликолиз, пентозофосфатный цикл или включение её в состав гликогена. Накопление гликогена является прямым результатом стимулирования гликогенсинтетазы в изучаемых тканях. В этих условиях параллельно наблюдается ингибирующее влияние полисахарида на активность фосфоорилазы.

Обнаруженный эффект следует рассматривать как инсулиноподобное действие препарата, возможно, вследствие повышения чувствительности тканей в данных условиях.

Фосфорилирование - основной пусковой механизм вовлечения глюкозы в обменные процессы. Вступление глюкозы в реакции энергетического обмена клетки осуществляется в виде её фосфорилированной формы с участием глюкокиназы в печени и гексокиназы в мышцах. При диабете вследствие недостатка инсулина, контролирующего синтез этих ферментов, их содержание резко снижено, что приводит к торможению анаэробного гликолиза и стимуляции глюконеогенеза [1]. Поэтому для выяснения механизма действия полисахарида шелковицы представлялось необходимым изучить состояние гексокиназной системы на вышеуказанных моделях экспериментального диабета. При этом у животных,

которые многократно получали полисахарид обнаружено достоверное повышение активности гексокиназы в печени и мышцах до 135,2 и 143,4% от контроля, соответственно (таблица 1). Этот факт хорошо коррелирует с возрастанием количества гликогена и позволяет признать, что снижение уровня глюкозы под влиянием изучаемого препарата является результатом её включения в состав гликогена. Аналогичные результаты были получены при изучении механизма действия бигуанидов [2], а также некоторых препаратов из растений [3]. Это возможно, при наличии β -клеток, оставшихся неповрежденными в условиях аллоксанового диабета. В литературе имеются указания [4, 5], что длительное использование отвара из листьев шелковицы приводит к образованию *de novo* панкреатических островков. В наших опытах не исключено аналогичное увеличение физиологических активных клеток и поступления инсулина в циркуляции.

Интенсивность гликолиза в тканях лимитируется транспортом глюкозы через клеточную мембрану. Скорость поглощения глюкозы препаратом изолированной диафрагмы крыс может служить показателем её транспорта в условиях неравновесного процесса [6]. Для выяснения исследуемого полисахарида на уровень потребления глюкозы мышечной тканью аллоксандиабетических животных провели опыты *in vitro* с добавлением в инкубационную среду инсулина и изучаемого полисахарида.

Таблица 2

Потребление глюкозы (в мкмоль/г сырой ткани) мышечной тканью аллоксандиабетических крыс, получавших полисахарид шелковицы в течение 7 дней (n=8)

Группы	С инсулином.	Без инсулина
Контроль	1,90 \pm 0,25	1,50 \pm 0,2
Опыт	3,97 \pm 0,3	2,95 \pm 0,3
P	<0,001	<0,001
Эффект, %	109,5	96,7

Наш препарат в дозе 0,01 мг/мл не проявил влияние на потребления глюкозы мышечной тканью диабетических животных. В аналогичных условиях инсулин стимулировал поглощение глюкозы и в контроле и в опыте (таблица 2).

Отсюда следует, что полисахарид в опытах *in vitro* не обладает гипогликемическим эффектом, т.е. его влияние сходно с действием препарата сульфонилмочевины [1].

Из цифровых данных нетрудно заметить, что кормление аллоксандиабетических крыс полисахаридом шелковицы приводит к увеличению потребления глюкозы тканью диафрагмы (96,7 % и 109,5 %). Кроме того, из таблицы 2 вытекает, что полисахарид потенцирует эффект инсулина одновременно, как при отсутствии инсулина, так и при его участии.

Выводы

Обнаруженный факт, несомненно, свидетельствует о выраженном усилении транспорта глюкозы при экспериментальном диабете под действием полисахарида. Таким образом, в опытах *in vivo* и *in vitro* полисахарид шелковицы путем активации гексокиназы стимулирует периферическое использование глюкозы, способствует накоплению гликогена в печени и в мышцах. Эти эффекты проявляются при наличии в организме определенного количества инсулина, потенцирующего инсулиноподобное действие полисахарида шелковицы. Такое состояние не противоречит установленному основному действию препарата - снижению сахара в крови.

Список литературы

1. Абидов А.А., Санавова М.Х. Исследование сахароснижающего свойства полисахаридов, выделенных из листьев шелковицы белой//Кимё ва фармация.-1997.-№5/6.-С.103-105.
2. Санавова М.Х., Абидов А.А. Выделение сахароснижающего полисахарида из листьев *Morus alba* и его химический состав/Перспектив создания лекарственных препаратов на базе сырья Центральной Азии: Тез.докл.Междунар.научн.конф. - Ташкент, 1998.- 19 с.
3. Кит С.М., Будневская Л.М. Растения, применяемые при сахарном диабете/Растительные ресурсы.-1986.-Т.22.-вып.3.-С.405-415.
4. Шермет И.П., Кашкарёва Н.Н. Рвстительные источники гипогликемического действия. Реализация научных достижений в практической фармации.-Харьков, 1991.-С.213.
5. Холматов Х.х., Обидов О.О. Антидиабетик хусусиятли доривор гиёхлар тўғрисида//Кимё ва фармация.-1993.-№3.- Б.12.
6. Ньюсхолм Э. Регуляция метаболизма.-М.: Мир, 1977.- С.125-126.